

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

Благодійний фонд «Антигепатитний центр імені С.П. Боткіна»
Charitable foundation “S.P. Botkin antihepatitis centre”

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ
SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL JOURNAL

ГЕПАТОЛОГІЯ GERATOLOGIA

№ 1 (35), 2017

*Журнал зареєстрований в міжнародних наукометричних базах даних:
РИНЦ (Російський науковий індекс цитування), Index Copernicus (43.48)*

*Journal indexed in scientometric international databases:
RSCI (Russian Science Citator Index), Index Copernicus (43.48)*

Львів – 2017
Lviv – 2017

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С У ХВОРИХ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ ПРОТИВІРУСНУ ТЕРАПІЮ З ВИКОРИСТАННЯМ ПЕГИЛЬОВАНИХ ІНТЕРФЕРОНІВ

М. Д. Чемич, А. Г. Лішневська

Сумський державний університет, м. Суми, Україна

При вивченні перебігу хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС) встановлено поліморфізм клінічних ознак, відхилення у клінічному та біохімічному аналізах крові та специфічні зміни показників під час проведення протівірусної терапії (ПВТ). Поглиблено дані про особливості автоімунних реакцій у хворих на тлі використання препаратів інтерфероногенної дії, за допомогою визначення рівня антитіл до: пероксидази щитоподібної залози (АТПО), тиреоглобуліну (АТТГ), антимитохондріальних антитіл (АМА), антинуклеарних антитіл (АНА) до початку ПВТ та після 12 тижнів лікування.

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит С, протівірусна терапія, автоімунні відхилення, антитіла.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С У БОЛЬНЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПЕГИЛИРОВАННЫХ ИНТЕРФЕРОНОВ

Н. Д. Чемич, А. Г. Лишневская

Сумский государственный университет, г. Сумы, Украина

При изучении течения хронического вирусного гепатита С (ХВГС) выявлен полиморфизм клинических проявлений, отклонения в клиническом и биохимическом анализах крови и специфические изменения показателей при проведении противовирусной терапии (ПВТ). Углублено данные об особенностях аутоиммунных реакций у больных на фоне использования препаратов интерфероногенного действия, с помощью определения уровня антител к: пероксидазе щитовидной железы (АТПО), тиреоглобулину (АТТГ), антимитохондриальным антителам (АМА), антинуклеарным антителам (АНА) до начала ПВТ и после 12 недель лечения.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, противовирусная терапия, аутоиммунные отклонения, антитела.

CLINICAL LABORATORY AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF CHRONIC HEPATITIS C IN PATIENTS UNDERGOING ANTIVIRAL THERAPY WITH PEGYLATED INTERFERON

M. D. Chemych, A. G. Lishnevskaya

Sumy State University, Sumy, Ukraine.

Studying the course of chronic viral hepatitis C, polymorphism of clinical signs, deviation in clinical and biochemical blood analyses and specific changes in indices during antiviral therapy have been established. Data on peculiarities of autoimmune reactions in patients during administration of medicines with interferon-like action have been extended by determining antibody levels to the thyroid peroxidase, thyroglobuline, antimitochondrial antibodies, and antinuclear antibodies before antiviral therapy and in 12 weeks of treatment.

Key words: chronic hepatitis C, antiviral therapy, autoimmune deviation, antibodies.

Вступ. Хронічний вірусний гепатит С (ХВГС) є актуальною проблемою сучасної інфектології. Медичне і соціальне значення його визначається значним поширенням, прогресивним зростанням захворюваності, різноманітністю клінічних виявів, високою ймовірністю формування хронічної патології печінки та позапечінкових уражень. За даними експертних оцінок, у світі вірусом гепатиту С (HCV) інфіковано до 1 млрд осіб, а кількість хворих на ХВГС становить близько 200 млн. Нині спостерігають пандемію гепатиту С, яка за масштабами та кількістю інфікованих осіб у 4-5 разів перевищує ВІЛ-інфекцію[2].

Гепатит С – антропонозна інфекція з гемоконтактним (парентеральним) механізмом передавання, що характеризується переважним ураженням печінки, найчастіше з легким безжовтяничним перебігом гострої форми хвороби та частим переходом у хро-

нічний гепатит з багаторічним малосимптомним перебігом і наслідками у вигляді цирозу печінки або первинної гепатоцелюлярної карциноми [1].

До 90-х років HCV в основному передавався при переливанні крові, під час ін'єкцій, інвазивних процедур і внутрішньовенного вживання наркотичних речовин. На ці шляхи припадало близько 70 % випадків ХВГС у промислово розвинених країнах. Дослідження препаратів крові (з 1992 р.) за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) та полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) практично ліквідувало трансфузійне передавання HCV у частині європейських країн. У даний час нові випадки гепатиту С переважно пов'язані з внутрішньовенним вживанням наркотиків, рідше – з інвазивними медичними процедурами. В окремих випадках відбувається парентеральне передавання через татування або акупунктуру. Вірогідність

перинатального та гетеросексуально-го інфікування є низькою, але значно збільшується при гомосексуальних стосунках [8,9].

ХВГС характеризується тривалим, часто багаторічним, безсимптомним перебігом, через що пацієнти не звертаються за медичною допомогою [1]. У хворих з маніфестною формою гепатиту переважає астено-вегетативний синдром, що проявляється слабкістю, швидкою втомлюваністю. Часто виникають диспепсичні розлади: зниження апетиту, відчуття дискомфорту в правому підребер'ї, нудота, блювання. Значно рідше буває артралгічний синдром, інколи – свербіж шкіри [3].

При безсимптомному перебігу можна виявити періодичне помірне підвищення активності аланінамінотрансферази (АлАТ), незначні порушення печінкового біосинтезу без істотних змін стану хворого. Через це хворобу часто виявляють уже у стадії інтенсивних морфологічних змін у печінковій тканині, цирозу, рідше – гепатоцелюлярної карциноми. Тривалий латентний перебіг часто підтримується при зловживанні алкоголем, токсичних ураженнях, нашаруванні вірусних уражень іншої етіології (наприклад цитомегаловірусної інфекції), інколи – психоемоційними стресами тощо. Під час активації інфекційного процесу стан хворого залежить від ступеня печінкової недостатності, загалом подібний до такого при гепатиті В: виражена загальна слабкість, значне зниження маси тіла, втрата апетиту та інші диспептичні ознаки; можливий геморагічний синдром. У більшості хворих спосте-

рігають цитопенічний синдром (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія). У жінок можуть виникати різноманітні порушення менструального циклу, безпліддя, у чоловіків – порушення сперматогенезу. Страждає синтетична функція печінки, порушуються синтез холестерину, сечовини, білковий обмін (виражена диспротеїнемія, недостатність факторів зсідання крові тощо). Може виникати гіпербілірубінемія із переважанням прямої фракції пігменту (70-80%), проте у деяких хворих спостерігають помірну непряму гіпербілірубінемію. Останнє зазвичай зумовлене порушенням синтезу альбуміну (так звана транспортна гіпербілірубінемія). У цей час у більшості хворих підвищена активність АлАТ, високий рівень репродукції вірусу [1].

Діагноз гепатиту С ґрунтується на даних епідеміологічного анамнезу, особливостях клінічного перебігу хвороби. Але через схожість клінічної картини гепатиту С з іншими вірусними гепатитами вирішального значення надають методам специфічної діагностики, тобто виявленню маркерів інфекції за допомогою методів твердофазового ІФА або РІА [1].

Інші базові дослідження перед початком лікування зберігають наступне: повний підрахунок клітин крові; тести функції печінки, у тому числі рівень АлАТ; дослідження функції щитоподібної залози (ЩЗ); генотипування HCV як допоміжний засіб для направлення лікування; кількісний аналіз РНК (рибонуклеїнової кислоти) HCV, скринінг-тести для визначення поєднання з ВІЛ або вірусом

гепатиту В; скринінг на зловживання алкоголем, наркотиками, і/або депресії, офтальмологічні тести тощо [4].

Сучасне лікування за стандартами надання медичної допомоги для пацієнтів з хронічною HCV-інфекцією складається з інтерферону альфа-2а чи альфа-2в (PegIFN) у поєднанні з рибавирином, протягом 24 або 48 тижнів залежно від генотипу. Це лікування не лише високоєфективне, але й пов'язане зі значними побічними ефектами. Ці особливості призводять до того, що знижується кількість пацієнтів, які повністю завершують терапію [5]. З 2011 р. для лікування інфекції, спричиненої 1-м генотипом HCV, почали застосовувати телапревір і боцепревір. Зазначені препарати є антивірусними засобами прямої дії 1-го покоління, вони відносяться до групи інгібіторів протеаз і призначаються в комбінації з PegIFN і рибавирином. Усім пацієнтам перед початком протівірусної терапії, за допомогою молекулярно-генетичного методу проводять кількісне визначення РНК HCV. Відповідно до клінічних рекомендацій Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки, специфічна терапія повинна бути невідкладно призначена пацієнтам із вираженим фіброзом печінки і пацієнтам із клінічно вираженими позапечінковими симптомами. Для пацієнтів без фіброзу або з мінімальним фіброзом терміни початку специфічної терапії є суперечливими і можуть бути відкладені до розробки нових методів лікування [6,7].

Останнім часом науковці не відхиляють факту про можливість впливу вірус-

ного гепатиту С на запуск автоімунних реакцій. Саме ними обумовлена значна кількість позапечінкових проявів: ендокринні порушення, гематологічні прояви, ураження слинних залоз та очей, шкірні, нейром'язові та суглобові, та інші ураження автоімунного генезу [10].

Матеріали та методи. У клінічне дослідження було залучено 60 хворих із діагнозом ХВГС та проаналізовано їх медичні карти стаціонарного і амбулаторного хворого. Усі пацієнти знаходились на стаціонарному лікуванні у Сумській обласній інфекційній клінічній лікарні імені З. Й. Красовицького та отримували подвійну ПБТ у 2014-2016 роках.

Було проведено збір епідеміологічного анамнезу, анамнезу хвороби та життя (вік хворих, стать, місце проживання); фізикальне обстеження; вивчення клінічної картини захворювання; клінічний аналіз крові (Cobas Micros) (до початку терапії і до 12 тижня ПБТ); біохімічний аналіз крові, що проводився у лабораторії лікарні (COBASEMira) та у комерційній лабораторії «СІНЕВО»; серологічні дослідження (ІФА для визначення титру ANA, AMA, АТПО, АТТГ), ПЛР, проводилися у комерційній лабораторії «СІНЕВО», ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП) та ЩЗ.

Результати дослідження та їх обговорення.

Проведений аналіз дозволив встановити, що серед обстежених у 2,3 рази переважали чоловіки (70,0 %) порівняно з жінками (30,0 %).

Середній вік хворих склав $(42,55 \pm 1,41)$ року. Осіб молодого віку було у

1,3 рази більше (55,0 %), ніж пацієнтів середнього (41,67 %) та у 16,5 рази більше, ніж похилого віку (3,33 %). Кількість мешканців міста (73,33 %) у 2,8 рази переважала над жителями сільської місцевості (26,67 %).

За генотипом хворі на ХВГС розподілились наступним чином: найбільшу частку склали пацієнти з 1в генотипом (78,33 %), у 4,3 рази менше було хворих з 3а генотипом (18,33 %), найменшу частку склали пацієнти з 2 генотипом (3,34 %). У досліджуваній групі були також особи, що мали конфекцію: гепатит С + гепатит В (13,33 %), гепатит С + ВІЛ-інфекція (1,67 %).

Серед пацієнтів з ХВГС переважали особи з мінімальною активністю ураження, що у 3,5 рази більше, ніж хворих з помірною активністю та лише в одного пацієнта була виявлена виражена активність.

За рівнем вірусного навантаження найбільшу частку займали пацієнти з кількістю вірусу $X \times 10^5$ МО/мл (46,67 %), що у 1,3 рази більше, ніж хворих з $X \times 10^4$ МО/мл (36,67 %) та у 4,6 рази більше, ніж осіб з рівнем вірусу $X \times 10^3$ МО/мл (10,0 %). Незначну кількість склали особи з вірусним навантаженням $X \times 10^6$ МО/мл (3,34 %), $X \times 10^2$ МО/мл (1,67 %) та з $X \times 10^7$ МО/мл (1,67 %).

Вивчаючи комбінації алелів ІЛ-28В, було встановлено, що переважали пацієнти, які мали алель СТ/ТГ. У 2,4 рази було менше хворих з алеллю СТ/ТТ, у 2,8 рази менше осіб з алеллю СС/ТТ та у 3,7 рази менше з алеллю ТТ/ТГ. Найменше було хворих, що мали алель ІЛ 28В ТТ/ГГ.

Більшість обстежених мала ступінь фіброзу F2 (20,0 %), який у 1,2 рази зустрічався частіше порівняно з F1 (16,66 %), у 1,3 рази частіше ніж F 4 та у 1,5 рази частіше ніж F0 та F3. Значно меншу частку склали пацієнти з перехідними значеннями фіброзу F0-1 (5,0 %), F1-2 (11,67 %) та F3-4 (5,0 %).

У пацієнтів відмічають декілька можливих шляхів інфікування НСВ, але були й такі, у яких встановити його не вдалося. Лідерську позицію займають фактори ризику: лікування у стоматолога та хірургічні маніпуляції (по 68,33 %), на другому місці – переливання крові та процедури по догляду та декору (татуювання, пірсинг, манікюрні процедури, гоління небезпечною бритвою; по 31,67 %). Вагому частку серед обстежених складають донори (26,67 %). Невелика кількість хворих були медичними працівниками, які мали контакт з кров'ю (5,0 %), особи яким проводили гемодіаліз (3,33 %). Жоден з обстежених не визнав статевий шлях як ймовірну причину інфікування. Інші дослідники також вказують, що статевий шлях є найменш характерним для вірусного гепатиту С [8,9].

У клінічній картині спостерігалися такі основні суб'єктивні ознаки: загальна слабкість та зниження працездатності – у 95,0 % обстежених, тяжкість у правому підребер'ї – у 65,0 %, біль у правому підребер'ї – у 6,67 %, відчуття гіркоти у ротовій порожнині – у 10,0 %, жовтушність шкіри чи іктеричність склер – у 18,33 %, артралгії та м'язовий біль – у 18,33 %, диспептичний синдром – у 8,33%, наявність висипки на шкірі – у 10,0 %, телеангіектазія – у 15,0 %.

Під час дослідження були виявлені наступні супутні захворювання: запальні захворювання шлунково-кишкового тракту (холецистит, панкреатит, гастродуоденіт; 38,33 %), цукровий діабет (8,33 %), ішемічна хвороба серця (18,33 %), гіпертонічна хвороба та вторинна артеріальна гіпертензія (36,67 %), серцева недостатність (46,67 %). Також у 8,33 % хворих була виявлена супутня патологія, що у патогенезі свого розвитку містить автоімунні реакції (псоріаз, гломеруло-нефрит, автоімунний тиреоїдит, ревматоїдний артрит, ревматична хвороба серця).

В обстежених, що отримували інтерферонову подвійну ПВТ, у клініч-

ному аналізі крові виявлено наростання лейкопенії, тромбоцитопенії, еритропенії, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) ($p < 0,05$). Вищезазначені зміни спостерігаються також серед пацієнтів з ХВГС і в інших дослідженнях [1] (табл. 1).

У процесі дослідження встановлена відсутність порушення білковосинтезуючої функції печінки (рівень білка у крові достовірно не змінювався – $p > 0,05$), хоча за даними літературних джерел можливі незначні порушення печінкового біосинтезу, навіть у хворих з латентною формою [1].

На початку противірусної терапії у хворих спостерігалось підвищення рівня трансаміназ, що корелює з ре-

Таблиця 1.

Зміна показників клінічного аналізу крові у хворих на ХВГС під час отримання ПВТ

Показник	Термін взяття крові (тиждень ПВТ)					
	0	1	2	4	12	48 (1в ген.)
Лейкоцити ($\times 10^9/\text{л}$)	5,05 \pm 0,17	4,37 \pm 0,17*	3,92 \pm 0,13 *, **	3,45 \pm 0,09 *, **	4,91 \pm 0,41 **	3,16 \pm 0,12 *, **
ШОЕ (мм/год)	6,66 \pm 0,54	8,33 \pm 0,64*	11,85 \pm 1,70 *, **	12,24 \pm 1,22 *	15,0 \pm 2,10 *, **	16,69 \pm 2,54*
Нейтрофіли (%)	51,70 \pm 1,78	44,0 \pm 1,56*	42,08 \pm 1,42 *	41,98 \pm 0,96 *	47,37 \pm 0,95 *, **	48,1 \pm 1,14 *
Лімфоцити (%)	35,10 \pm 1,35	44,05 \pm 1,55*	45,85 \pm 1,48 *	45,80 \pm 1,05 *	42,22 \pm 0,84 *, **	40,14 \pm 1,13 *
Моноцити (%)	6,90 \pm 0,36	7,59 \pm 0,34*	9,88 \pm 0,58 *, **	9,25 \pm 0,38 *	8,48 \pm 0,28 *, **	10,27 \pm 0,54 *, **
Нь (г/л)	147,54 \pm 2,14	140,91 \pm 2,12*	134,38 \pm 2,05 *, **	130,67 \pm 1,59 *	124,95 \pm 2,84 *, **	120,29 \pm 3,05 *
Еритроцити ($\times 10^{12}/\text{л}$)	4,91 \pm 0,08	4,90 \pm 0,17	4,54 \pm 0,07*	4,31 \pm 0,08 *, **	4,10 \pm 0,08 *, **	3,83 \pm 0,09 *, **
Тромбоцити ($\times 10^9/\text{л}$)	174,20 \pm 6,29	158,31 \pm 5,88*	146,37 \pm 5,13 *, **	147,30 \pm 4,93 *	133,18 \pm 4,37 *, **	140,35 \pm 3,41 *, **

Примітка. Достовірна різниця у порівнянні з: * - показником до початку ПВТ; ** - з попереднім показником ($p < 0,05$, розраховано за критерієм Ст'юдента).

зультатами інших дослідників [1]. На тлі ПВТ спостерігалось зниження рівнів АсАТ, АлАТ ($p < 0.05$) (табл. 2).

Аналізуючи динаміку змін кількості хворих з різним значенням АМА перед ПВТ та після 12 тижня, слід відмітити, що кількість пацієнтів зростає як з пограничним (з 15,0 % до 25,0 %), так і з позитивним значенням (з 5,0 % до 20,0 %). При цьому знижується кількість хворих, що мають негативний показник АМА (з 80,0 % до 55,0 %). Отримані результати підтверджують стимульований вплив ПВТ на активацію автоімунних процесів. Вплив НСВ та препаратів з інтерфероногенною дією підтверджують інші наукові дослідження [1].

При визначенні у пацієнтів АНА таких чітких змін не спостерігалось: кількість хворих зменшується як із негативним (із 51,67 % до 48,33 %), так і з позитивним значенням (з 28,33 % до 16,67 %), та значно зростає кількість осіб з пограничними показниками (із 20,0 % до 35,0 %).

Із рівнем, що перевищував верхню межу норми, АТПО перед ПВТ та після дванадцятого тижня терапії була одна-

кова кількість пацієнтів (по 8,33%). Підвищення рівня АТТГ перед початком терапії спостерігалось у (5,0 %) пацієнтів, після дванадцятого тижня їх кількість збільшилася у 1,4 рази (6,67 %).

За допомогою УЗД ЩЗ у 30,0 % хворих був виявлений вузловий чи дифузний зоб.

За допомогою УЗД ОЧП вдалося встановити, що хворих з гепатомегалією було у 4 рази більше, ніж пацієнтів з нормальними розмірами печінки. Осіб із підвищеною ехогенністю печінки було втричі більше, ніж зі звичайною структурою паренхіми. Обстежені, що мали ущільнення судин печінки, склали меншу частину (у 1,2 рази), порівняно з пацієнтами, які не мали змін судинної системи печінки. Хворі зі збільшеною селезінкою становили значну частину обстежуваних (35,0 %), проте їх було майже вдвічі менше, ніж пацієнтів з нормальними розмірами. Особи, які мали розширення портальної вени, склали 8,0 %, що в 11 разів менше, ніж тих, що не мали цієї патології.

Висновки.

1. Серед хворих переважали особи чоловічої статі, молодого віку. Ймовірно,

Таблиця 2.

Зміна показників біохімічного аналізу крові у хворих на ХВГС під час ПВТ

Показник	Термін взяття крові (тиждень ПВТ)			
	0	4	12	48
Загальний білок (г/л)	74,23±0,74	74,36 ± 0,80	74,11± 1,13	75,09±1,43
Загальний білірубін (мкмоль/л)	14,22±1,13	18,64± 1,83	13,92± 1,50	13,69± 1,73
Прямий білірубін(мкмоль/л)	1,96±0,27	2,33± 0,42	3,26± 0,46	4,10± 0,75
АлАТ(МО/л)	92,37± 9,75	57,42± 7,50*	42,15± 6,95*,**	26,13± 3,15*,**
АсАТ(МО/л)	59,38±5,92	40,18± 4,16*	38,72± 5,53*	27,2± 1,90*,**

Примітка. Достовірна різниця у порівнянні з: * - показником до початку ПВТ; ** - з попереднім показником ($p < 0,05$, розраховано за критерієм Стьюдента).

що найбільш часто пацієнти інфікувалися при лікуванні у стоматологів та при проведенні їм медичних маніпуляцій.

2. У більшості пацієнтів був несприятливий генотип для лікування з використанням подвійної терапії (1в), проте основна кількість осіб мала мінімальну активність ураження, середній рівень вірусного навантаження та незначно виражений фіброз печінки.

3. Перебіг хронічного вірусного гепатиту С характеризувався поліморфізмом клінічних симптомів, серед яких переважали типові – слабкість та тяжкість у правому підребер'ї. У 8,33 % хворих було виявлено супутню патологію, що пов'язано із порушенням автоімунних процесів.

4. В обстежених, що отримували інтерферонову подвійну ПБТ, виявлено типові зміни у клінічному аналізі крові (лейкопенія, тромбоцитопенія, еритропенія, підвищення ШОЕ, $p < 0,05$). Встановлено зменшення виразності цитолізу на тлі ПБТ (зниження рівня АсАТ, АлАТ; $p < 0,05$) та відсутність порушення білковосинтезуючої функції печінки (рівень білка у крові не змінювався, $p > 0,05$).

5. У хворих на хронічний вірусний гепатит С було виявлено збільшення кількості осіб із пограничними та позитивними АМА та з підвищеним рівнем АТТГ після дванадцятого тижня терапії, у той час як рівень АНА знизився, а рівень АТПО не змінився.

Література

1. Малий В.П. Вірусний гепатит С. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2014; 4 (73):11-16.
2. Голубовська О. А., Кулеш О. В. Перебіг хронічного гепатиту С на тлі метаболічних чинників ризику як складових метаболічного синдрому та сучасні підходи до його корекції. *Сучасна гастроентерологія*. 2014; 5 (79):93-92.
3. Ющук Н. Д., Климова Е. А., Знойко О. О., Кареткина Г. Н., Максимов С. Л., Маев И. В. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение. 2014. 153 с.
4. Medscape MedicalNews, 2014 – [електронне видання] – Режим доступу <http://emedicine.medscape.com/article/177792-overview>
5. McCarthy J. J. Replicated association between an IL 28 B gene variant and a sustained response to pegylated interferon and ribavirin. J. J. McCarthy, J. H. Li, A. Thompson [et al.]. *J. Gastroenterology*. 2010; 6: 2307–2314.
6. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. 2014; 60(2): 392–420.
7. Печенка А.М., Гриневич А.И., Крючко Т.А., Шагинян В.Р., Соломаха Л.Н. Протефлазид: специфическая активность в отношении вируса гепатита С в доклинических исследованиях; эффективность и безопасность при лечении гепатитов В и С в клинической практике (систематический обзор). *Клиническая инфектология и паразитология*. 2015; 2 (13):80-99.
8. Tosone G, Maraolo A. E/, Mascolo S. Vertical hepatitis C virus transmission: Main questions and answers. *World J Hepatol*. 2014; 6 (8): 538-48.
9. El-Shabrawi M.H., KamaN. M. Burden of pediatric hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2013; 19 (44): 7880-8.
10. C. Palazzi, D. Buskila, S. D'Angelo, E. D'Amico. Autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: pitfalls for the diagnosis of rheumatic diseases. *Autoimmunity Reviews*, 2012 –vol. 11, pp. 659–663.